

⑫ 公開特許公報 (A) 昭61-155321

⑬ Int.Cl.^{*}
A 61 K 9/70識別記号 庁内整理番号
6742-4C

⑭ 公開 昭和61年(1986)7月15日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全14頁)

⑮ 発明の名称 経皮貼剤及びその製造方法

⑯ 特願 昭60-285850

⑰ 出願 昭60(1985)12月20日

優先権主張 ⑱ 1984年12月22日 ⑲ 西ドイツ(D E) ⑳ P3447072.7

㉑ 発明者 ギュンター コルデス ドイツ連邦共和国, デー・5653 ライヒリンゲン, カール・フシエンス・シュトラーセ 15

㉒ 発明者 ミヒヤエル ボルフ ドイツ連邦共和国, デー・4019 モンハイム, モーツアルトシュトラーセ 28

㉓ 出願人 シュバルツ ゲゼルシヤフト ミット ベシユレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国, デー・4019 モンハイム, ミツテルシユトラーセ 11-13

㉔ 代理人 弁理士 青木 朗 外4名

明細書

1. 発明の名称

経皮貼剤及びその製造方法

2. 特許請求の範囲

1. ヒトの皮膚に薬剤の創傷された放出をもたらす経皮貼剤であって、1又は複数の薬剤が完全に又は部分的にその中に溶解するゴム及び接着性樹脂材料から作られた水に不溶性の接着性フィルムが付着している被覆層、及び該接着性フィルムを被覆するための剥離可能な保護層を有し、そして前記ゴム及び接着性樹脂材料中の前記1又は複数の薬剤が、水中で膨潤することができそして前記接着性フィルムに不溶性のポリマーと一緒に存在し、該ポリマーの量が前記ゴム及び接着性樹脂混合物の3~30重量%であることを特徴とする経皮貼剤。

2. 前記薬剤が、 β -遮断薬、ステロイドホルモン、カルシウム拮抗薬及び心臓-作用薬から成る群から選択される化合物であることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の経皮貼剤。

3. 水中で膨潤することができそして接着性フィルムに不溶性の前記ポリマーがポリサッカライド又はポリサッカライドの混合物であることを特徴とする特許請求の範囲第1項又は第2項に記載の経皮貼剤。

4. 水中で膨潤することができそして接着性フィルムに不溶性の前記ポリマーがガラクトマンナン、ミクロクリスタリンセルロース又はトラガカントであることを特徴とする特許請求の範囲第1項~第3項のいずれか1項に記載の経皮貼剤。

5. 水中で膨潤することができそして接着性フィルムに不溶性の前記ポリマーがガラクトマンナンであることを特徴とする特許請求の範囲第1項~第4項のいずれか1項に記載のエストラジオール経皮貼剤。

6. 水中で膨潤することができそして接着性フィルムに不溶性の前記ポリマーがミクロクリスタリンセルロースであることを特徴とする特許請求の範囲第1項~第4項のいずれか1項に記載のアプレノロール経皮貼剤。

7. 水中で膨潤することができそして接着性フィルムに不溶性の前記ポリマーがミクロクリスタリンセルロースであることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載のニトログリセリン経皮貼剤。

8. 水中で膨潤することができそして接着性フィルムに不溶性の前記ポリマーがミクロクリスタリンセルロースであることを特徴とする特許請求の範囲第1項～第4項のいずれか1項に記載のプロプラノロール経皮貼剤。

9. ヒトの皮膚に薬剤の制御された放出をもたらす経皮貼剤であって、1又は複数の薬剤が完全に又は部分的にその中に溶解するゴム及び接着性樹脂材料から作られた水に不溶性の接着性フィルムが付着している被覆層、及び該接着性フィルムを被覆するための剥離可能な保護層を有し、そして前記ゴム及び接着性樹脂材料中の前記1又は複数の薬剤が、水中で膨潤することができそして前記接着性フィルムに不溶性のポリマーと一緒に存在し、該ポリマーの量が前記ゴム及び接着性樹脂混合物の3～30重量%であることを特徴とす

12. 前記薬剤がエストラジオールであり、そして水中で膨潤することができそして接着性フィルムに不溶性の前記ポリマーがガラクトマンナンであることを特徴とする特許請求の範囲第9項～第11項のいずれか1項に記載の方法。

13. 前記薬剤がプロプラノロールであり、そして水中で膨潤することができそして接着性フィルムに不溶性の前記ポリマーがミクロクリスタリンセルロースであることを特徴とする特許請求の範囲第9項～第11項のいずれか1項に記載の方法。

14. 前記薬剤がニトログリセリンであり、そして水中で膨潤することができそして接着性フィルムに不溶性の前記ポリマーがミクロクリスタリンセルロースであることを特徴とする特許請求の範囲第9項～第11項のいずれか1項に記載の方法。

15. 前記薬剤がプロプラノロールであり、そして水中で膨潤することができそして接着性フィルムに不溶性の前記ポリマーがミクロクリスタリンセルロースであることを特徴とする特許請求の範囲第9項～第11項のいずれか1項に記載の方法。

る経皮貼剤の製造方法であって、前記ゴム及び接着性樹脂混合物の構成成分を有機溶剤に溶解し、そしてこの溶液に前記薬剤を水中で膨潤することができそして前記ゴム及び接着性樹脂混合物に不溶性のポリマー又はその溶液と共に分散せしめ、そして所望により前記溶剤の一部分を蒸発除去した後、との分散体を接着性を有する保護層上に被覆し、この後溶剤の大部分を蒸発除去し、被覆層を適用し、そしてこりして得られた貼剤フィルムを擦法用途に必要な大きさの片に分割することを特徴とする方法。

10. 水中で膨潤することができそして接着性フィルムに不溶性の前記ポリマーがポリサッカライド又はポリサッカライドの混合物であることを特徴とする特許請求の範囲第9項に記載の方法。

11. 水中で膨潤することができそして接着性フィルムに不溶性の前記ポリマーがガラクトマンナン、ミクロクリスタリンセルロース、又はトラガカントであることを特徴とする特許請求の範囲第9項又は第10項のいずれか1項に記載の方法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

この発明は、比較的長時間にわたる薬剤の皮膚への制御された投与をもたらすゴムを基礎とする貼剤に関する。この薬剤は特に α -選択薬、ステロイドホルモン、カルシウム拮抗薬及び心臓薬を包含し、この貼剤は改良された薬剤放出特性、及び貼剤フィルムの開発及び製造における利点をもたらす。

〔従来の技術〕

水溶剤薬剤が水不溶性マトリクス中に分散して成る製剤が、該製剤からの薬剤の遅延した放出をもたらすことはよく知られている。単位時間当たり放出される薬剤の累積量は通常均一マトリクス及び不均一マトリクスの両方について、経過時間の平方根に比例し、このため放出曲線は特に製剤の幾何学的構造に依存する。そして、球状系からフィルム状又は(平面状)系になるに従って、放出曲線、すなわち単位時間当たりに放出される薬剤の

曲線は勾配が小さくなる。すなわち、薬剤は一層長時間にわたってほとんど一定速度で放出される。

従って、薬剤が薄い疎水性接着フィルム中に分散している、いわゆる経皮薬剤供給貼剤は、大量に、そして薬剤の経皮的投与法のために適当な原理において製造され得る単純な設計概念の医薬剤剤である。

しかしながら実際には、このタイプの経皮貼剤は、比較的長時間にわたる制御された経皮投与のために使用できないことが、従来知られている。貼剤の基剤中及び皮膚中の薬剤の熱力学的活性は、従来知られており又は提案されている補助剤御物質をもってしても、必要な速度の薬剤放出を達成するのに適当ではなく、そして特に、許容される貼剤の大きさにおいて所望の長時間の薬剤放出を達成するのに適当ではない。

貼剤のフィルム形成成分が吸収することができる量よりも多量の薬剤が貼剤に導入されるなら、接着剤の飽和状態を維持することができ、同時に一層多くの薬剤の急速な溶解により貼剤が薬剤を

〔発明が解決しようとする問題点〕

従って、この発明の目的は、従来知られている経皮貼剤の上記の欠点を、それらの薬剤放出特性の観点、及びそれらの製造及び開発の観点において、特に β -遮断薬、ステロイドホルモン、カルシウム拮抗薬、及び心臓薬、例えばアプロノロール (bupranolol)、プロパノロール (propanolol)、エストラジオール (estradiol)、ニトログリセリン及びイソソルビドジニートレート薬の分野において克服すること、並びに薬剤の多量の合計量及び投与の全期間にわたる可能な限り制御された放出を伴う、再現性ある薬剤放出特性を保証する経皮貼剤を提供することである。

〔問題点を解決するための手段〕

特に上記の薬剤の皮膚への制御された放出をもたらすためのこの発明の経皮貼剤は、すでに知られている経皮貼剤がそうであるように、コロホニウム (colophonium) 及びその誘導体、 β -ピネンのポリテルペン樹脂、炭化水素樹脂のごとき

放出する速度が下がらないように、薬剤が接着マトリクス中に微細に、非晶質に分散されなければならない。貼剤フィルムを製造するために一般に使用されるブラシ塗布法に関し、1つの可能性はフィルム形成剤及び薬剤の両者を有機溶剤中に溶解し、この溶液をブラシ処理可能な粘度に濃縮し、そして次にこの薬剤含有接着剤溶液を大面积ストリップ上に塗布し、そしてこれを乾燥することである。しかしながら、揮発性の、液体の及び/又は結晶性の薬剤がゴム性貼剤フィルムのために一般に使用される接着剤と共に使用される場合、薬剤の制御されないそして再現性に乏しい放出、及び接着性の非水溶性をもたらす結晶化過程及び蒸発過程のため、前記の方法は安定性の問題を生じさせる。

さらに、このタイプの経皮貼剤の開発は特に困難である。なぜなら、貼剤は、その接着特性のため、及びさらに関連する1又は複数の薬剤に対するその透過性のために最適化されなければならないからである。

樹脂成分と共にポリイソブチレン、ステレン-ブチレン重合体、ステレン-イソブレン重合体、ステレン-エチレン-ブチレン重合体又はシス-1,4-ポリイソブレンのごとき天然ゴム又は合成ゴムを基礎とするゴム及び接着性樹脂の混合物から成る水不溶性接着性フィルム (この中に1又は複数の薬剤が溶解し、あるいはこの中に1又は複数の薬剤が部分的に溶解しておりそして部分的に溶解していない状態で存在する) が付着している不透過性被覆層、及び前記接着性フィルムを覆うがしかし剥離され得る保護層から成る。この発明の経皮貼剤は、1又は複数の薬剤のみならず、水中で膨潤することができる1又は複数のポリマー (水-膨潤性ポリマー) を、該薬剤を含有するゴム及び接着性樹脂の混合物の3~30重量%の量において含有し、これらの水-膨潤性ポリマーはゴム及び接着性樹脂の該混合物に不溶性であることを特徴とする。

驚くべきことに、この発明に従って、ゴム及び接着性樹脂の混合物中に不溶性の水-膨潤性ポリ

マーを含有せしめることにより、単位時間当たり薬剤放出の速度が上昇し、そして特に、放出される薬剤の合計量が100%まで又はそれ以上増加する。これに対して、文献（Y.W. Chien, J.R. Robinson "Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems," 第4章、255~256頁、Marcel Dekker 発行、1978年を参照のこと）から、皮膚貼剤技法において一般に使用される充填材料、例えばシリコン基剤又は天然ゴムに基くポリマー-マトリクス系中二酸化珪素又は酸化亜鉛は、固体又は気体の拡散定数の低下をもたらすことが知られている。さらに、製造工程において、水溶性ポリマーの添加により、接着性材料中の薬剤の過剰量の安定な結合、及びノ又はこの発明に従う經皮貼剤の製造において使用される接着溶液の粘度の上昇が達成され、そしてさらに接着性フィルムの凝集性及び接着性が達成される。

この発明に従ってゴム及び接着性樹脂の混合物に添加される水-膨潤性ポリマーの例として、ガ

オールのために特に非常に適当でありそして最も好ましく、そしてミクロクリスタリンセルロースはアラノロールのため及びニトログリセリンのために特に非常に適切でありそして最も好ましい。

この発明の特定のそして好ましい具体例に従えば、ゴム及び接着性樹脂から成るマトリクスは、活性剤及び水-膨潤性ポリマーを含有するマトリクス層、活性剤を含有しているか又は含有していない接着性層、並びに上記2層間の分離層に亜分割され、この分離層は、ゴム/接着性樹脂混合物及びこれに含有される活性剤に完全に透過性であるが、しかし水-膨潤性ポリマーに対して完全に不透過性であるか又は部分的にのみ透過性である。この分離層を有する態様は、接着性樹脂フィルムが前記マトリクス層と前記接着相とに亜分割される場合に好ましい。

下記の例1~10が示すように、この発明に従ってゴム及び接着性樹脂の混合物に基づく接着性フィルム中に使用される水-膨潤性ポリマーは、親脂性薬剤の薬剤放出特性に対して決定的な

ラクトマンナン、セルロース製品、トラガカント、ポリグリコシド、ポリビニルピロリドン、微粉碎ポリアミド、水溶性ポリアクrylicアミド、カルボキシビニル重合体、寒天状瓈類生成物、メチルビニルエーテルと無水マレイン酸との混合重合体、グリーガム、例えばヒドロキシフェニル-グリーガム又はグリーガムのタイプのもの、アラビアガム、アキストリン及びアキストラン、微生物的に製造されたポリサッカライドゴム、例えばポリサッカライドB-1459又は高水溶性タイプのケルトロール(Keltrol)又は合成的に製造されたポリサッカライド、例えばフィコール(Ficoll)製品、メチルグルコース導体、ヒドロキシメチルプロピルセルロース、ポリガラクチュロン酸導体、例えばペクチン又はアミド化製品ペクチンアミド(Pectinamid)のどとき生成物が挙げられる。ガラクトマンナン、ミクロクリスタリンセルロース及びトラガカントが特に適切であり、そしてそれ故に好ましい。ガラクトマンナン及びトラガカントはステロイドホルモンであるエストラジ

効果を及ぼす。医療的に好ましい放出曲線は、特定の薬剤のために、水-膨潤性ポリマーの群からこの発明において特定される生成物の1つを選択し、これらの生成物の濃度を選択し、そしてこの発明のために特定される限界内におけるこれらの生成物の種々の異なる結合させを用いることにより、貼剤のための異なる基材に変えることなく、有利に達成することができる。特に、ニトログリセリン及びイソソルビドジニートレートの場合、溶解した形の薬剤を含有する単純な接着テープを用いる場合に、過すぎる制御されない薬剤放出の危険性並びに安定性、投与量及び取扱における問題の危険性が存在することが文献に記載されている〔独国出願公開(DE-OS) 3200369を参照のこと〕。従って、医療的に必要な量は、大面积の貼剤を使用することによって、又は接着層が薬剤を適切に結合せず、その結果長時間療法のためには過すぎる速度で薬剤が放出される場合にのみ達成される。

製造目的のために必要なブラシ処理粘度が達成されるまで貼剤成分が有機溶剤中に溶解され又は

分散される従来の製造方法は、フィルム形成成分の吸収容量より多量の薬剤が最初に溶解されるため、不安定な過飽和系の形成を導く場合がある。この場合、特に揮発性物質を用いる場合、成分の実質的なロスが乾燥工程においてすでに生じ、そして／又は貯蔵中に過剰の薬剤が接着性フィルム中に結晶化する。この発明の経皮貼剤においては、蒸発及び浸漬中に薬剤を結合することができる性質を有する不溶性生成物を用いることによって迂回される。これはまた、接着性マトリクス内での薬剤の精密な分散を達成し、そしてフィルム形成成分の飽和溶解性により許容されるのよりも大量の薬剤の導入を可能にする。前記水-膨潤性ポリマー又はその上に重層された活性剤を有する該ポリマーに対して不透通性であるか又は部分的にのみ透通性のウエア上に接着性溶液をラシ塗布することにより、接着性層の接着性のため及び／又は医療的理由のためにそれが望ましいのであれば、濃度の増加、あるいはそれそれ活性成分及び／又は水膨潤性ポリマーの一層高い濃度が、このゴム

得られた貼剤フィルムを意図された用途に必要なとして／又はそのために適当な大きさの貼剤に切断する。これは、ゴム及び接着性樹脂の混合物の成分を、有機溶剤及び接着性フィルム中に不溶性の水-膨潤性ポリマー及び薬剤と共に混合し、その後にさらに、こうして得られた薬剤含有ポリマーマトリクスを処理する。

必要であれば、分散薬を含有する貼剤材料を塗布する方法は、単位面積当たり特定された塗布量を得るために幾つかの段階で実施される。このような場合、分散剤のほとんどが、次の被覆が適用される前に除去される。

この発明により提案されたタイプの水-膨潤性ポリマーにより、ゴム貼剤からの薬剤の放出を制御する可能性は高くべきものである。例1及び2が示すように、この手段によって例えば、貼剤中の薬剤の濃度を変えることなく薬剤の放出速度を上昇せしめることができる。

例1.

層に形成された分散領域中にミクロクリスタリ

接着性樹脂層中に簡単な方法でもたらされる。

接着性樹脂材料に透通性ウエア材料の使用は、追加の接着性層の不要な適用を強制する。この発明の経皮貼剤の接着性層中に十分な接着性を得るため、又は不透通性層の適用を可能にするため、水-膨潤性ポリマー中の濃度に依存して、そのような追加の接着層が必要かもしれない。

この発明の経皮貼剤は次のようにして製造される。ゴム及び接着性樹脂の混合物の成分を有機溶剤に溶解し、この溶液に薬剤を、ゴム及び接着性樹脂の混合物又はその溶液中に溶解しない、すなわち接着性フィルムに溶解しない、水膨潤性ポリマー（ゴム及び接着性樹脂の混合物の3～30重量%の比率）と共に分散せしめ、必要であればブラシ処理可能な粘度に達するまで溶剤の残らかを蒸発除去した後、前記分散体を、経皮貼剤のための剥離性保護層の製造のために一般に使用される材料で作られた接着性保護フィルム上に塗布し、溶剤のほとんどを蒸発除去し、経皮貼剤のために一般に使用される材料の被覆層を適用し、そして

ンセルロースを含有するとの発明のニトログリセリン貼剤を次のようにして製造する。

次のものから成る、ニトログリセリン及びミクロクリスタリンセルロースを含有しない接着性材料を調製する。

ポリイソブチレン（平均分子量900,000～1,400,000；商品OPPANOL B 1000）：1.018g；

固体脂肪族炭化水素樹脂
(商品 PICCOTAC CBHT) : 0.916g；

水素化ロジン樹脂(商品 ABITOL) : 0.916g；

エーテル炭化水素基中、中間サイズの鎖の
トリグリセライド(商品 MIGLYOL 812)：0.094g；

溶剤としてのカーヘキサン : 32g。

この生成物を、片面に蒸着されたアルミニウム層を有しそして両面に接着性層が塗布されている保護層上に塗布し、溶剤を蒸発せしめた後約4.5mg/cm²の接着層が得られるようになる。こうして得られた接着層上に、ニトログリセリン及びミクロクリスタリンセルロースを含有する分散体（マトリクス）層を形成する。この層は約1.9.2mg/cm²の単位面積当たり重量を有する。

この層は次の成分から成り、上記の接着性層と同様にして形成される。

| | |
|---|------------|
| ポリイソブチレン(平均分子量900,000~1,400,000;商品OPPANOL B 100) | : 2.2671g; |
| 固体脂肪族炭化水素樹脂(商品PICCOTAC CBHT) | : 2.0409g; |
| 水素化ロジン樹脂(商品ABILOL) | : 2.0409g; |
| エーテル炭化水素基中、中間サイズの鎖のトリグリセライド | : 0.2071g; |
| ニトログリセリン-ミクロクリスチリンセルロース分散体の5%溶液(ニトログリセリン/AVICEL pH 105の5%分散体製品) | : 5.700 g; |
| ル-ヘキサン | : 38 g. |

この分散層を不透過性被覆層で被覆した後、得られた貼剤フィルムを医療用途に適する個々の貼剤に分割する。

例2(比較例)

例1と同様にして製造を行う。但し、ニトログリセリンとセルロースとのすりつぶし物の代りに、ニトログリセリンとラクトースとの5%すりつぶし物を用いる。

が得られるようになる。

エストラジオール及びガラクトマンナンを含有するこの接着性層に被覆層を適用した後、この貼剤フィルムを医療用途に適当な個々の片に分割する。

以下余白

薬剤の放出

例1及び2に従って製造された16cm²のサイズの貼剤フィルム片を37℃にて等張塩化ナトリウム溶液中に浸漬し、そして、それぞれ2、4、6、8、及び24時間後に放出されたニトログリセリンの量を液体クロマトグラフィーにより測定する。放出媒体の容積は、試験中に皮膚条件が保持されることを保証するように選択される。

結果を第1図に示す。

例3

接着性分散体層中の水-膨潤性ポリマーとしてガラクトマンナン(商品MEYPROGAT 90)を用いて薬剤エストラジオールを含有する貼剤を次のようにして製造する。

エストラジオールを含有し、そして第1表中に挙げられた成分及び溶剤比率(配合A、B、C、D)を有する接着性材料を、1面にアルミニウムが蒸着されておりそして両面が接着性である保護層上に塗布して、溶剤を蒸発除去した後第1表に示す単位面積当たりの重量を有する接着性フィルム

第1表

| 構成成分 | 配合割合 | | | | 量 ($\beta / 1000 \text{cm}^2$) |
|--|------|------|------|------|----------------------------------|
| | A | B | C | D | |
| 1,7-エストラジオールミクロロン (粒子サイズ < 9 μm) | 0.42 | 0.3 | 0.27 | 0.5 | |
| ガラクトマンナン (製品 MEYPROGAT 90) | 1.5 | 0.9 | 0.9 | 0.5 | |
| ポリイソブチレン (製品 OPPANOL B1000) | 3.0 | - | - | - | |
| 水素化コロボニクム(ロジン樹脂) (製品 ABITOL) | 3.0 | - | 1.5 | - | |
| 固体水素化炭化水素樹脂 (製品 PICCOTAC CBHT) | 3.0 | - | - | - | |
| ポリステレン/ポリイソブチレン/ポリスチレン3元プロック共重合体 (製品 CARIPLEX TR1107) | - | 1.7 | 1.7 | 1.7 | |
| 固体芳香族化水素樹脂 (製品 PICCOVAR L60) | - | 2.2 | 2.2 | 2.2 | |
| ポリチルベンゼン樹脂 (製品 DERCOLYTE 810) | - | 1.5 | - | 1.5 | |
| 1,2-プロパンジオール | 0.5 | 0.15 | 0.15 | 0.2 | |
| トリグリセライド (製品 MIGLYOL 812) | 0.5 | - | - | - | |
| スペシャルマニソン 80-100 | 6.4 | 1.9 | 1.9 | 1.9 | |
| 単位面積当たり質量 mg/cm^2 | 11.9 | 6.75 | 6.72 | 6.60 | |

比較のため、配合A、B及びCに対応する組成を有するがしかしガラクトマンナン成分が除去されている一連のエストラジオール貼剤も製造した。

第2表に、組成及び使用された溶剤並びにポリマーを含有しないこれらの接着性フィルムの単位面積当たりの重量を示す。第1表に示された生成物に対する差異は、一部は製造法の必然性に基き、一部は薬理学的理由に基く。貼剤は、可能な限り高い活性剤の放出を得る目的で製造された。

以下余白

第2表

ガラクトマンナンを含有しないエストラジオール貼剤の組成

| 構成成分 | 量($\text{g}/1000\text{cm}^2$) | | | 配合 |
|--|---------------------------------|------|------|-------------|
| | A' | B' | C' | |
| 1,7-エストラジオールミクロン (粒子サイズ<9μm) | 0.39 | 0.51 | 0.51 | - |
| ポリイソブチレン (製品 OPPANOL B1000) | 1.95 | - | - | - |
| 水素化コロボニル (製品 ABITOL) | 2.34 | - | - | 1.19 |
| 固体水素化炭化水素樹脂 (製品 PICCOTAC CBHT) | 2.34 | - | - | - |
| ポリステレン/ポリイソブチレン/ポリスチレン3元プロック共重合体 (製品 CARIFLEX TR1107) | - | - | - | 1.92 1.32 |
| 固体芳香族炭化水素樹脂 (PICCOVAR L60) | - | - | - | 1.98 |
| トリグリセライド (製品 MIGLYOL 812) | - | - | - | 0.39 |
| 単位面積当たり重量 mg/cm^2 | - | - | - | 7.8 5.1 5.1 |

イン-ピトロでの薬剤放出

34℃の温度にて 10cm^2 のサイズの貼剤を用いて、例1及び2の方法により測定を行った。この発明に従って製造された貼剤A、B及びCからの累積薬剤放出量を、ガラクトマンナンを含有しないがその他の点では同一である比較貼剤d、e及びfからの累積薬剤放出量を第3表において比較する。

单層構造のエストラジオール貼剤フィルム中に水-膨潤性ポリマーとしてガラクトマンナンを含有せしめることによりエストラジオール(E₂)の累積放出量を増加せしめる効果が得られることが明らかである。

以下余白

第3表
 E_2 の放出($\text{Ag}/10\text{cm}^2$)
n=2

| 時間(時) | 配合 | | | | 単位面積当たり重量 mg/cm^2 | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-----------------------------------|-------|
| | A | A' | B | B' | | |
| 2 | 4.74 | 1.75 | 4.27 | 3.53 | 7.01 | 3.66 |
| 4 | 7.91 | 3.37 | - | - | - | 1.22 |
| 6 | 10.82 | - | - | - | - | 1.02 |
| 8 | - | 5.54 | - | - | - | 0.82 |
| 24 | 25.21 | 12.34 | 32.33 | 18.25 | 39.54 | 22.99 |

イン-ビメでの薬剤放出

- a) 上記の配合Bに従って製造された 10 cm^2 の貼剤1片、及び
b) 上記の配合Dに従って製造された 10 cm^2 の貼剤2片を。

2人の被験者の側胸部に適用した。72時間後に貼剤を除去し、そして貼剤中に残存するエストラジオール含量をクロマトグラフィーにより決定した。 10 cm^2 の単一貼剤についてこうして決定されたイン-ビメ薬剤放出は次の通りである。

- | | |
|--------------|--------------------|
| a) 被験者1及び配合B | 203 μg |
| b) 被験者1及び配合D | 208 μg |
| c) 被験者2及び配合B | 92.5 μg |
| d) 被験者2及び配合D | 110 μg |

生物的利用性(Bioavailability)

上記のイン-ビメ試験において、貼剤を被験者の皮膚に適用する48、38、24及び14時間前、並びに直前に血液サンプルを集めめた。被験者の血漿中のエストラジオール濃度を放射免疫法により決定した。貼剤を適用した後10、24、34、

するためのこの発明の貼剤を次のようにして製造する。

アラノロールを含有しそして第4表に示した成分(配合A)から成るゴム/接着性材料を、逐次段階的に、一面がアルミニウム蒸着されておりそして両面が接着性である保護層に、溶剤を蒸発除去した後に 14.7 mg/cm^2 の接着性フィルムが得られるように塗布する。

不透過性被覆層を適用することにより、アラノロール及びミクロクリスタリンセルロースを含有する上記の接着性層を覆った後、貼剤フィルムを医療用に適する個々の片に分割する。

例5.(比較例)

例4に従って製造を行う。但し、水-膨潤性ポリマーとしてミクロクリスタリンセルロースを用いない。得られたフィルム中の単位面積当たり重量は 13.5 mg/cm^2 である。接着性マトリクス層中に使用される溶剤の組成及び量は第4表の通りである。

以下余白

48、58、及び72時間目に血液サンプルを集め、そしてやはり血漿中のエストラジオール濃度を放射免疫法により測定した。平均して、被験者の血漿中のエストラジオールの次のような増加が決定された(10 cm^2 の1貼剤当り)。

- | | |
|--------------|------------------------------|
| a) 被験者1及び配合B | 6.45 $\mu\text{g}/\text{ml}$ |
| b) 被験者1及び配合D | 6.65 $\mu\text{g}/\text{ml}$ |
| c) 被験者2及び配合B | 3.91 $\mu\text{g}/\text{ml}$ |
| d) 被験者2及び配合D | 1.47 $\mu\text{g}/\text{ml}$ |

これらの結果は次のことを示す。

① エストラジオール貼剤の適用が、ヒトの血漿中のエストラジオール濃度の増加をもたらす。

② エストラジオール含量の減少、しかしガラクトマンナン含量の増加(例3の配合Dに対する配合B)は、イン-ビメで増加した平均血中エストラジオール濃度を示した。

例4.

接着性分散体層中の水-膨潤性ポリマーとしてミクロクリスタリンセルロース(製品AVICEL PH105)を含有する、薬剤アラノロールを投与

| 成 分 | 量 ($\text{g}/1000\text{cm}^2$) | |
|--|----------------------------------|--------------|
| | A ポリマー含有 率 | B ポリマー含有率 |
| アラノロールミクロロン(粒子サイズ $<50\text{ }\mu\text{m}$) | 1.2 | 1.2 |
| ミクロクリスタリンセルロース | 1.2 | - |
| ポリイソブチレン(製品OPPANOL B 100) | 3.71 | 3.71 |
| 固体芳香族化水素樹脂 (製品PICCOVAR L30) | 6.69 | 6.69 |
| 1,2-プロパンジオール | 0.5 | 0.5 |
| 固体エーテル | 1.4 | 1.4 |
| スペシャルペーンシン 80-110 | 5.5 | 5.5 |

薬剤の放出

ニトログリセリン含有貼剤について、例1に記載したようにして決定を行う。この発明及び例4に従うアプラノロール貼剤の累積放出量及び例5に従うミクロクリスタリンセルロースを含有しない貼剤のそれを第5表において比較する。

示されているように、単層アプラノロール貼剤フィルムへの水-膨潤性ポリマーとしてのミクロクリスタリンセルロースの添加は、活性剤の放出の累積速度の増加をもたらす。

第5表

アプラノロール放出($\text{mg}/25\text{cm}^2$) n=2

| 時間(時) | 例4 | | | 例5 | | |
|-------|-----|-----|---|------|---|---|
| | A | B | C | A | B | C |
| 2 | 6.4 | 6 | — | 4.0 | 4 | — |
| 4 | 1.0 | 0.4 | — | 5.7 | 7 | — |
| 8 | 1.5 | 3.7 | — | 8.2 | 1 | — |
| 24 | 2.6 | 9.5 | — | 14.2 | 0 | — |

第6表

種々の異なる水-膨潤性ポリマーを含有するエストラジオール貼剤の組成

| 構成成分 | 量($\text{g}/1000\text{cm}^2$) | | |
|--|---------------------------------|-----|-----|
| | A | B | C |
| 1.7% -エストラジオールミクロロン (粒子サイズ < 9 μm) | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| ガラクトマンナン (製品 MEXPROCAT 90) | 1.5 | — | — |
| トライガメント | — | 1.5 | — |
| ミクロクリスタリンセルロース (製品 AVICEL pH 105) | — | — | 1.5 |
| ポリスチレン/ポリイソブレン/ポリスチレン 3元プロック共重合体 (製品 CARIFLEX TR 1107) | 5.1 | 5.1 | 5.1 |
| 固体芳香族炭化水素樹脂 (PICCOVAR L60) | 6.6 | 6.6 | 6.6 |
| ポリテルベン樹脂 (製品 DERCOLITE 810) | 4.5 | 4.5 | 4.5 |
| 1,2-ブロバンジオール | 0.6 | 0.6 | 0.6 |
| スペシヤルベンジン 80-100 | 2.7 | 2.7 | 2.7 |
| 単位面積当り重量 mg/cm^2 | 6.6 | 6.6 | 6.6 |

例6.

水中で異なる程度に膨潤するポリマーを含有するゴム基材エストラジオール貼剤を次のようにして製造する。

第6表に示す成分及び溶剤比率(配合A、B、及びC)を含んで成る、エストラジオール含有接着性材料を、1面にアルミニウムが蒸着されておりそして両面が接着性である保護層に、溶剤を蒸発除去した後に第6表に示す単位面積当り重量の接着フィルムが得られるよう、塗布する。

不透過性被覆層を適用してエストラジオール及び膨潤性材料を含有する上記の接着性層を覆った後、貼剤フィルムを医療用途に適する個々の片に分割する。

以下余白

第7表は、室温にて飽和水蒸気雰囲気中での水吸収の時間変化を被体の重量の%として示す。

第7表

| 試験物質 | 水吸収量 | | |
|-------------------------------|-------|-------|--------|
| | 48時間 | 96時間 | 168時間 |
| ガラクトマンナン (製品 MEYPROGAT 90) | 69.72 | 97.86 | 113.14 |
| トラガカント | 68.08 | 84.51 | 96.7 |
| ミクロクリスタリンセルロース | 14.7 | 16.7 | 21.5 |

薬剤の放出

第2図は、エストラジオール鉱剣膏 6 A~6 C の時間経過を示す。例1に記載したようにして測定を行った。但し、 5 cm^2 のサイズの粘剤及び 34 ℃ の温度を用いた。このグラフは、使用される水-膨潤性ポリマーのタイプへの薬剤放出の依存性を明瞭に示す。

第7表との比較は、使用されたポリマー材料の水吸収容量の増加に従って薬剤の放出が増加することを示している。

る。不透過程被覆層を適用してプロパンノール及び膨潤性材料を含有する上記の接着層を積み、そして粘剤フィルムを医療用途に適する個々の片に分割する。

薬剤の放出

34 ℃にて、例1に記載したのと同様にして決定を行う。例7のプロパンノール鉱剣膏の累積薬剤放出量は、2、4、8、及び24時間においてそれぞれ 5.64、11.31、20.0、及び 26.79 mg/ 25 cm^2 (2回の測定の平均値) であると決定された。

例8.

単層マトリクス中に活性成分としてのペラバミル及び水-膨潤性ポリマーとしてのガラクトマンナン(製品 MEYPROGAT 90)を含有する粘剤を次のようにして製造する。

次の成分から成り、ガラクトマンナンを含有しない接着性材料を調製する。

以下余白

例7.

水-膨潤性ポリマーとしてミクロクリスタリンセルロースを含有するプロパンノール粘剤を次のようにして製造する。

プロパンノール含有接着性材料は次の成分から成る。

| | |
|--|--------|
| プロパンノールミクロン | 1.1 |
| ミクロクリスタリンセルロース (製品 AVICEL pH 105) | 1.2 g |
| ポリステレン/ポリエチレン-ブチレン/ ポリスチレン 3元ブロック共重合体 (製品 KRATON Q 1657) | 3.71 g |
| 固体芳香族炭化水素樹脂 (製品 PICCOVAR L60) | 5.5 g |
| 液体炭化水素混合物 (製品 ONDINA OIL G33) | 1.7 g |
| 1,2-プロパンジオール | 0.34 g |
| スペシャルベンジン 80-100 | 3.0 g |

上記の接着性材料を、逐次的に、1面にアルミニウムが蒸着されておりそして両面が接着性である保護層に、溶剤を蒸発せしめた後に約 1.3 mg/ cm^2 の接着性フィルムが得られるようにならす

| | |
|---|--------|
| ポリソブチレン(平均分子量 900,000~ 1,400,000; 製品 OPPANOL B100) | 1.08 g |
| 固体芳香族炭化水素樹脂 (製品 PICCOVAR L60) | 1.35 g |
| ポリテルベン樹脂 (製品 DERCOLYTE S10) | 0.96 g |
| ポリエチレンゲリコール(平均分子量 300; 製品 LOTEBOL 300) | 0.24 g |
| ペラバミル及び二酸化硅素(製品 AEROSIL 200)の 1:1 混合物 | 0.30 g |
| 溶剤としてのスペシャルベンジン 80-100 | 1.00 g |

この接着性材料を、1面にアルミニウムが蒸着されておりそして両面が接着性である保護層に、溶剤を蒸発除去した後に約 1.3 mg/ cm^2 の単位面積当たり接着性フィルムが得られるようにならす。こうして調製されたとの接着性フィルムの上に、ガラクトマンナン含有マトリクス層を塗布して、単位面積当たり重量を約 1.6.6 mg/ cm^2 とする。このマトリクス層の調製は、同様にして次の成分から行う。

以下余白

| | |
|--|-----------|
| ポリイソブチレン(平均分子量900,000~1,400,000;商品OPPANOL B 100) | 1 0.8 g |
| 固体芳香族炭化水素樹脂(商品PICCOVAR L 60) | 1 3.5 g |
| ポリテルベン樹脂(商品DERCOLYTE S10) | 9.6 g |
| ポリエチレングリコール(平均分子量300;商品LOTROL 300) | 2.4 g |
| ガラクトマンナン(商品MEYPROGAT 90) | 1.5 g |
| ペラパミル及び二酸化硅素(商品AEROSIL 200)の1:1混合物 | 1 2.0 g |
| 溶剤としてのスペシャルベンジン80-100 | 1 0 0.0 g |

得られたフィルムを不透過性被覆層で覆い、そしてこの最終フィルムを医療的必要性に従って片面に切断する。

例9.(比較例)

例8に記載したのと同様にして製造を行う。但し水-膨潤性ポリマーとしてのガラクトマンナンを使用しない。

以下述べ

着性樹脂材料を調整する。

| | |
|---------------------------------|--------------|
| アラノロール | 6.0 g |
| ミクロクリスタリンセルロース(製品ALICEL pH 105) | 6.0 g |
| ポリイソブチレン(製品OPPANOL B 100) | 1 8.5 5 g |
| 固体芳香族炭化水素樹脂(製品PICCOVAR L 60) | 3 3.4 5 g |
| 液体炭化水素混合物(製品ONDINA OIL G33) | 1 1.1 g |
| 1,2-プロパンジオール | 1.7 g |
| スペシャルベンジン 80-110 | 1 9 1 1 5 g. |

アラノロールを含有しそして上記の成分及び溶剤比率を含んで成る接着性材料を、1面にアルミニウムが蒸着されておりそして両面が接着性である保護層上に、溶剤を蒸発除去した後に約15.4 mg/cm²の単位面積当たり重量の接着性フィルムが得られるように塗布する。不透過性被覆層を適用してアラノロール及びミクロクリスタリンセルロースを含有する上記の接着性層を覆った後、貼剤フィルムを医療用途のために適当な個々の片に分

イン-ビオでの薬剤の放出

例8及び9に従って製造された5 cm²の貼剤を被験者の前腕の内側に固定する。適用の24時間後、貼剤を剥離し、そして貼剤中に残留するペラパミルの量をクロマトグラフィーにより決定する。放出されたペラパミルの量は、

a) 例8の貼剤(ガラクトマンナンを含有する)については0.31 mg/cm²であり、そして

b) 例9の貼剤(ガラクトマンナンを含有しない)については0.15 mg/cm²であった。

これらの結果は、ペラパミルのイン-ビオ薬剤放出の量が、他の点では同一の貼剤中に水溶性ポリマーであるガラクトマンナンを使用することにより倍化することを示している。

例10.

接着性マトリクス層中に活性剤としてのアラノロール及び水-膨潤性ポリマーとしてのミクロクリスタリンセルロース(製品AVICEL pH 105)を含有する貼剤を次のようにして製造する。

次の成分から成るアラノロール含有ゴム/接

剤する。

イン-ビトロでの薬剤の放出

34にてて、薬剤放出媒体としてリン酸緩衝液(pH 5.5)中で1.6 cm²の貼剤を用いて、例1に記載したようにして結果を得る。2、4、8、及び24時間後の活性剤の累積放出量はそれぞれ3.12、4.30、5.89、及び10.44 mgであった。

イン-ビオでの薬剤の放出

6人の被験者のそれぞれの側胸部に、合計3日間にわたり24時間ごとに、例10に従って製造された2.5 cm²の貼剤を与えた。24時間ごとに貼剤を剥離し、そしてアラノロールの残留含量をクロマトグラフィーにより決定した。活性剤の個体ごとの放出量の平均値は、それぞれ13.49、11.26、13.70、10.44、14.76、及び12.81 mg/cm²/24時間であった。これらの個体間の平均値は、貼剤当たり12.74±1.84 mg(n=3×6)アラノロールであった。

この試験は、イン-ビオ薬剤放出の良好な再現性、及び16.31 mg/25 cm²/24時間の対応するイ

シーピトロ値 (= 1.044 m²/25 cm²/24時間; 上記参照のこと)との比較的良好な対応を示す。

生物的利用性

上記のイン-ビット試験において、貼剤の適用後 6、12、24、36、48、60、及び72時間後に血液サンプルを集め、そしてアブレノールの血漿中濃度を放射免疫法により決定した。結果を第3図に示す。

この速効的薬剤放出によって、3日間の適用期間中にわたって一定のプラズマレベルが得られる。

4. 図面の簡単な説明

第1図はミクロクリスタリンセルロースを含有するこの発明の貼剤とラクトースを含有する对照貼剤からのニトログリセリンの放出曲線を示すグラフである。

第2図は、ガラクトマンナン、トラガカント、又はミクロクリスタリンセルロースを含有する貼剤からのエストラジオールの放出曲線を示すグラフである。

第3図はミクロクリスタリンセルロースを含有

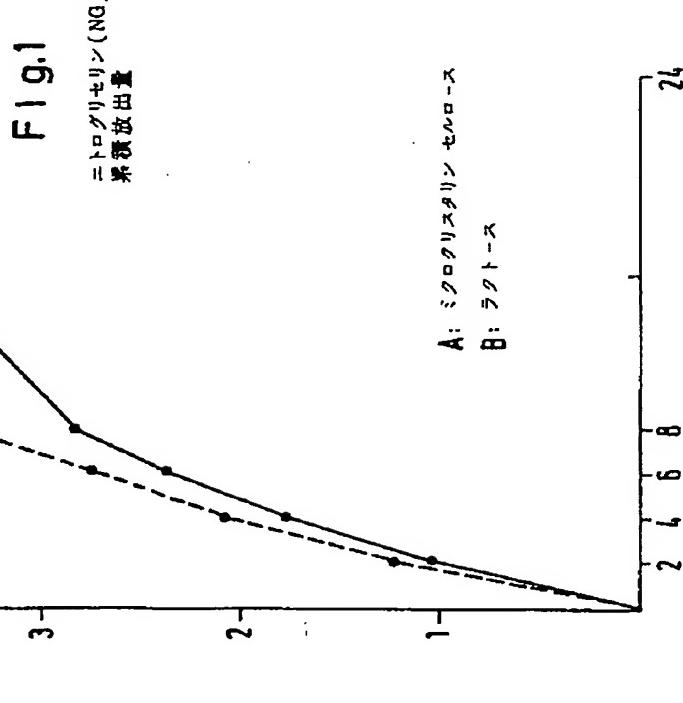
するこの発明の貼剤を適用した場合の、アブレノールの血漿中レベルを示すグラフである。

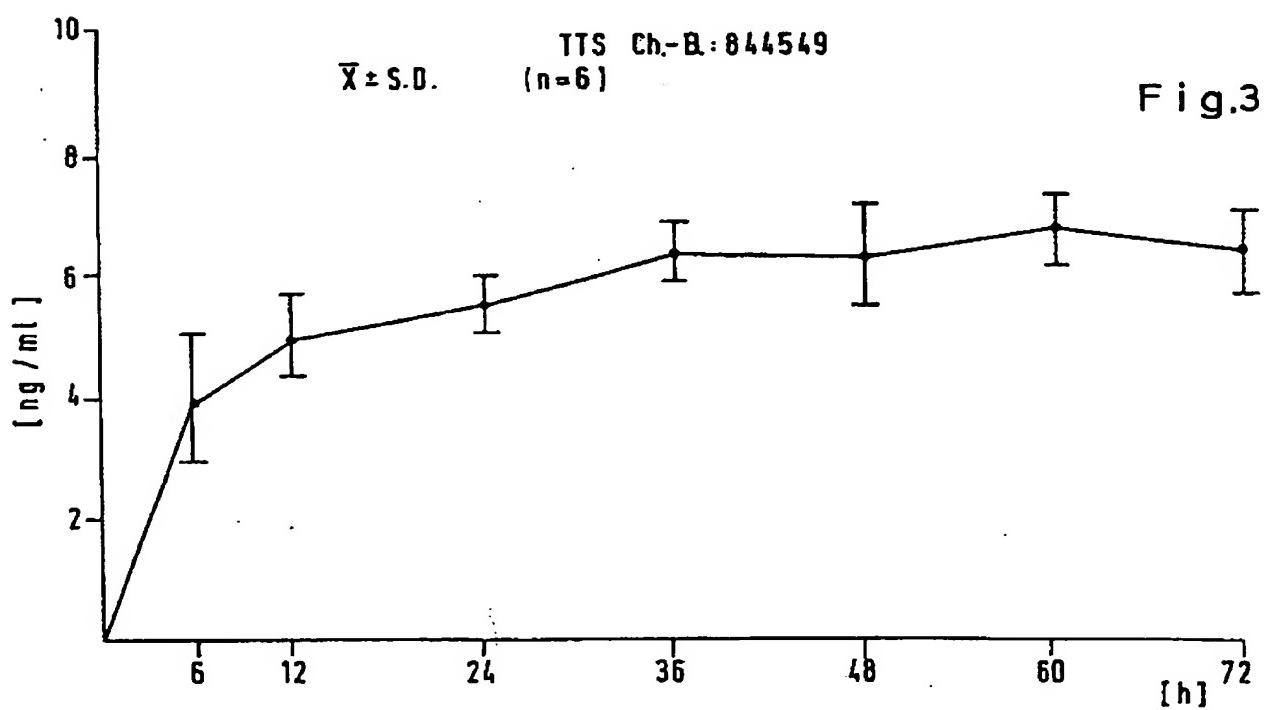
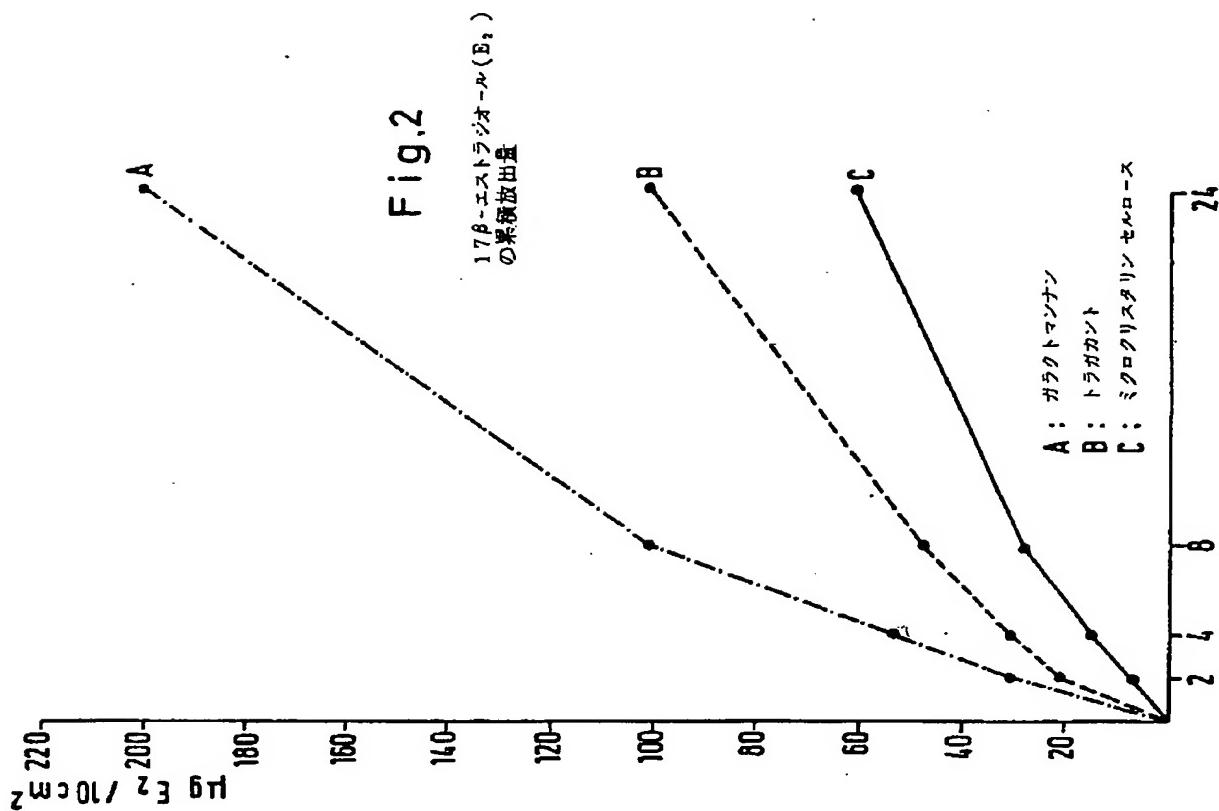
特許出願人

ショベルツ ゲゼルシャフト ミット
ベシュレンクタル ハフツング

特許出願代理人

| |
|-----------|
| 弁理士 青木 明 |
| 弁理士 西館 和之 |
| 弁理士 福本 積 |
| 弁理士 山口 昭之 |
| 弁理士 西山 雄也 |





**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.